

Dieter Gallwitz

Frankfurt/Main

1964

Aus der Universitäts-Frauenklinik
Frankfurt am Main
Direktor: Prof.Dr.med. Otto Käser

Das Verhalten der Brenztraubensäure im Blut
unter der Röntgen- und Radiumbestrahlung
weiblicher Genitalkarzinome

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dieter Gallwitz
aus Frankfurt an der Oder

Frankfurt am Main 1963



Dekan: Prof.Dr.J.Frey
Referent: Prof.Dr.L.Heller
Korreferent: Prof.Dr.A.Wacker
Mündliche Prüfung: 21.1.1964

Inhaltsverzeichnis

I. Literaturübersicht

A. Brenztraubensäure im Blut

1. Biochemie der Brenztraubensäure
2. Verhalten der Brenztraubensäure bei Erkrankungen
3. Verhalten der Brenztraubensäure bei Bestrahlungen

B. Fragestellung

II. Eigene Untersuchungen

A. Methode und Material

B. Ergebnisse

1. BTS-Blutspiegel bei Normalpersonen
2. BTS-Blutspiegel bei röntgenbestrahlten Korpuskarzinomen
3. BTS-Blutspiegel bei röntgenbestrahlten Kollumkarzinomen II. oder III. Grades
4. BTS-Blutspiegel bei röntgenbestrahlten Portiokarzinomen I. Grades, die zuvor nach WERTHEIM operiert wurden
5. BTS-Blutspiegel bei radiumbestrahlten Uteruskarzinomen

C. Diskussion

D. Zusammenfassung

III. Schrifttumsverzeichnis

Die Fortschritte biochemischer Forschung haben zu einer wesentlichen Vertiefung der Kenntnisse von den pathophysiologischen Stoffwechselvorgängen im menschlichen Organismus geführt. Nach der Klärung der grundlegendsten Prozesse des Intermediärstoffwechsels gewann die biochemische Erfassung krankhafter Veränderungen steigendes Interesse, da sich aus dem Wissen um die Art gestörter intermediärer Stoffwechselabläufe letztenendes wichtige therapeutische Konsequenzen ergeben.

Besonders in den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg ist das Verhalten der Brenztraubensäure im kranken Organismus studiert worden.

Biochemie der Brenztraubensäure

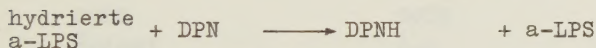
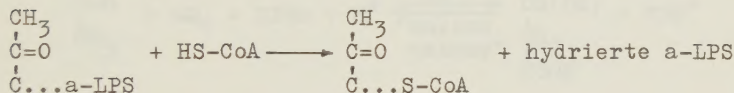
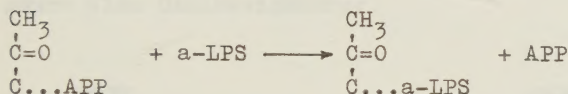
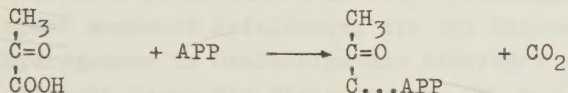
Die Brenztraubensäure, eine alpha-Ketosäure mit hohem Dissoziationsgrad, ist ein bedeutungsvolles Zwischenprodukt des intermediären Stoffwechsels. In den Zellen, besonders in denen der Leber, werden ständig große Mengen von Brenztraubensäure gebildet und verbraucht. Man spricht deshalb von einem Pyruvatpool, über den, dem Bedarf des Organismus angepaßt, die Nährstoffe ineinander übergehen und zur Energiegewinnung umgewandelt werden.

Bei ausreichendem Sauerstoffangebot ist die Brenztraubensäure das Endglied der Glykolyse der Kohlenhydrate und wird im Zitronensäurezyklus in einem energieliefernden Reaktionsablauf zu CO_2 und Wasser abgebaut. Voraussetzung dafür ist die Überführung des Pyruvats in die reaktionsfähige "aktivierte Essigsäure", das Acetyl-Coenzym A. Bei dieser kom-



Digitized by the Internet Archive
in 2026

plexen Reaktion wird die Brenztraubensäure unter Beteiligung der Carboxylase, deren Coferment das Aneurinpyrophosphat ist, dekarboxyliert und der entstehende Acetylrest unter Vermittlung der alpha-Liponsäure auf das Coenzym A übertragen.



APP (Aneurinpyrophosphat)
 α -LPS (alpha-Liponsäure)
 HS-CoA (Coenzym A)

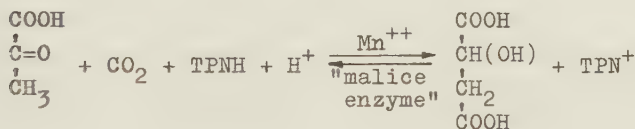
(nach GUNSALUS, aus LEUTHARDT, F.: "Lehrbuch der Physiol. Chemie")

Das azetylierte Coenzym A bildet entweder durch Kondensation mit Oxalessigsäure Citrat oder findet Anschluß an den Fettsäurezyklus.

Beim Vorherrschen anaerober Bedingungen, so beispielsweise bei starker Muskeltätigkeit oder in geschädigten, z.B. neoplastischen Geweben (WARBURG), überwiegen glykolytische Vorgänge, wobei die Brenztraubensäure zu Milchsäure reduziert wird. Diese wiederum kann bei genügendem Sauerstoffangebot über Pyruvat entweder zu Glykogen resynthetisiert oder im

Zitronensäurezyklus verbrannt werden.

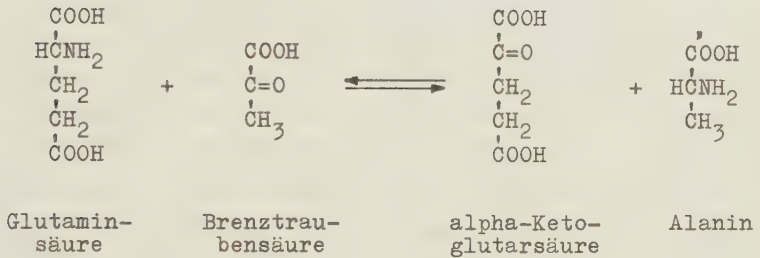
Mit Hilfe markierter Bikarbonatverbindungen konnte die Bildung im Zitronensäurezyklus auftretender Dikarbonsäuren durch die Kohlensäurefixierung des Pyruvats nachgewiesen werden. So entsteht aus der Brenztraubensäure in einem umkehrbaren Reaktionsablauf unter Beteiligung des "malic enzyme" zunächst Äpfelsäure, die bei Gegenwart der Malicodeshydrogenase in Oxalessigsäure überführt wird. Bilanzmäßig entsteht durch die Fixierung von CO_2 aus der Brenztraubensäure also Oxalessigsäure:



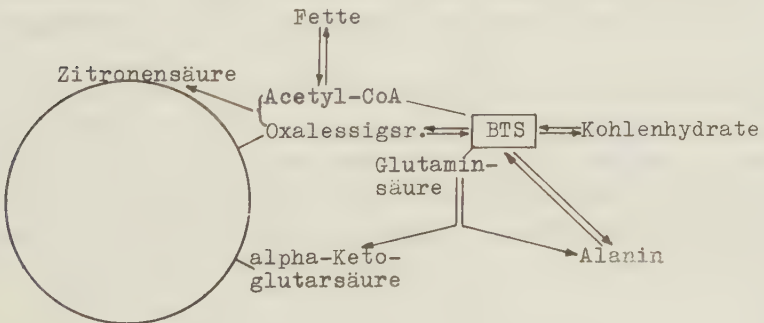
Beziehungen der Brenztraubensäure zum Eiweißstoffwechsel bestehen durch die Möglichkeit der Aminierung von alpha-Ketosäuren im tierischen Organismus und dem umgekehrten Prozeß, der oxydativen Desaminierung von Aminosäuren zu stickstofffreien Verbindungen. So liefert Brenztraubensäure Alanin, welches wiederum durch Abspaltung der Aminogruppe Pyruvat bilden kann. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß die Beteiligung der Brenztraubensäure an der spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweiße diskutiert worden ist (55).

Von Bedeutung ist weiterhin die Beteiligung der Brenztraubensäure an den in tierischen Geweben weit verbreiteten Transaminierungsvorgängen, deren Prinzip die Überführung der Aminogruppe einer Aminosäure, meist handelt es sich um die Glu-

taminsäure, auf eine alpha-Ketosäure ist. Aus der Brenztraubensäure wird in einer solchen Transaminierungsreaktion durch die Übertragung der Aminogruppe der Glutaminsäure Alanin gebildet. Die Fermente, die diese Reaktionen katalysieren, die sog. Transaminasen, enthalten als Wirkungsgruppe das sich vom Vitamin B₆ ableitende Pyridoxalphosphat.



Das folgende Schema, in dem die wichtigsten Bildungs- und Abbaumöglichkeiten der Brenztraubensäure noch einmal zusammengefaßt sind, verdeutlicht die Schlüsselstellung, die dieser Ketosäure im Intermediärstoffwechsel zukommt. Es macht verständlich, daß es bei Ferment-, Coferment- oder Substratstörungen zu Pyruvatstauungen in Zellen und Geweben mit nachfolgendem Übertritt ins Blut kommen kann.



Auch unter normalen Stoffwechselverhältnissen findet sich die Brenztraubensäure regelmäßig und in gleicher Konzentration im Blut. Nach einheitlichen Literaturangaben sind als Normalwerte Konzentrationen zwischen 0,5 und 1 mg% im venösen Blut des Menschen anzusehen (17, 22, 42, 45, 74, 77).

Verhalten der Brenztraubensäure bei Erkrankungen

Die Untersuchungen über das Verhalten der Brenztraubensäure im kranken Organismus führten zu recht widerspruchsvollen Ergebnissen. Das mag nicht so sehr an den Bestimmungsmethoden, sondern vielmehr an den Versuchsbedingungen und der Art der Durchführung der Versuche gelegen sein.

Ausgangspunkt für das Studium des Brenztraubensäure-Stoffwechsels bei krankhaften Veränderungen des menschlichen Organismus waren die eingehenden Arbeiten PETERS' und seiner Mitarbeiter über die Funktionen des Vitamin B₁ im intermediären Stoffwechsel (u.a.60). Im Gehirngewebe Vitamin B₁-mangelernährter Tauben und Ratten wiesen sie eine Anhäufung von Brenztraubensäure als Folge ihres gestörten oxydativen Abbaues nach (60). Auch im Blut dieser Tiere fand sich ein erhöhter Brenztraubensäure-Spiegel, der durch Gaben von Vitamin B₁ zu normalisieren war (61).

Umgekehrt konnten polyneuritisähnliche Krampfstände, die denen B₁-avitaminotischer Tauben vergleichbar waren, durch intrazerebrale Einspritzung von Brenztraubensäure-Lösungen provoziert und mit Aneurin wieder rückgängig gemacht werden (52).

Die Parallele zu diesen tierexperimentellen Ergebnissen bildeten biochemische Beobachtungen bei der klassischen B₁-Avitaminose des Menschen, der Beriberi: im Blute Beriberi-Kranke ließ sich ein erhöhter Gehalt an Brenztraubensäure nachweisen, der durch Aneurin vermindert werden konnte (42, 63, 72).

Zu dem Pyruvatstau in Blut und Geweben kommt es infolge des unzureichenden Vorhandenseins des als Katalysator bei der Umsetzung der Brenztraubensäure notwendigen Vitamin B₁. Die Brenztraubensäure bleibt als eine Art Schlackensubstanz unverwertet liegen und führt zur Verminderung der Alkaliereserve (43) und damit zu einer azidotischen Stoffwechsellage. Nausea und Erbrechen, wie sie bei der Beriberi und einer Reihe weiterer, mit erhöhtem Brenztraubensäure-Blutspiegel einhergehenden Erkrankungen vorkommen, sind immer wieder auf die azidotische Störung zurückgeführt worden (25, 36, 46).

Bei der alkoholischen Polyneuritis, deren Zustandekommen u.a. mit einem Mangel an Vitamin B₁ verknüpft ist, wurden ebenfalls Hyperpyruviämien registriert (6).

Zu sehr unterschiedlichen Resultaten führten die Brenztraubensäure-Bestimmungen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren mit malignen Tumoren. Während sich bei Mäusen Tage nach der Karzinomeinimpfung nur unwesentliche Pyruvatvermehrungen im Blut feststellen ließen (68), wurden bei Jensen-Sarkomtragenden männlichen Ratten 3-4-mal höhere Brenztraubensäure-Blutwerte als bei Normaltieren gefunden, die 10 Tage nach operativer Entfernung des Sarkoms wieder zur Norm zurückkehrten (13).

Nach Beobachtungen SCHMIDT's besteht im Blut von Karzinompatienten keine Brenztraubensäure-Erhöhung, wohl aber bei ausgedehnter Metastasierung und kachektischen Kranken (67). Normale Pyruvat-Blutspiegel fand ebenfalls KYANK bei Frauen mit unvorbehandelten Uterus-Karzinomen (34). Demgegenüber stellten KIPPING (29) und TSIRIMBAS (77) signifikante Brenztraubensäure-Steigerungen im Blut von Karzinomträgern fest. Der Vermutung, der erhöhte Brenztraubensäure-Gehalt des Blutes dieser Patienten stehe in Beziehung zu den im Tumorgewebe vermehrt anfallenden Intermediärprodukten (77), widerspricht der, allerdings tierexperimentelle Befund, daß sich

die Brenztraubensäure-Werte im Blut und im Tumor etwa entsprechen (68).

Naheliegender scheint die Überlegung, daß sich Funktionsstörungen der Leber in einer Hyperpyruviämie zeigen müßten. Die Leber wird von den meisten im Darm resorbierten Stoffen durchspült und reguliert als zentrales Organ des Kohlenhydrat-, Aminosäure- und Fettstoffwechsels den kontinuierlichen Ablauf der wichtigsten Reaktionen des Intermediärstoffwechsels.

Darauf, daß Zellschädigungen der Leber zu Störungen metabolischer Vorgänge führen, weisen Untersuchungen hin, nach denen bei experimentell geschädigten Rattenlebern im Mitochondrienpräparat die Pyruvatoxydation vermindert und der Blut-Brenztraubensäurespiegel dieser Tiere erhöht ist (14).

Die Mitochondrien, die der Ort der Pyruvatoxydation in der Leberzelle sind (40), zeigen auch bei Röntgenbestrahlung eine Aktivitätsminderung verschiedener Enzyme des Zitronensäurezyklus, insbesondere der des Brenztraubensäureabbaues (19).

Tatsächlich bestehen zahlreiche Beobachtungen einer Hyperpyruviämie bei Parenchymschädigungen der Leber, so bei der Hepatitis epidemica, dem homologen Serumikterus, der Leberzirrhose und vor allem im hepatischen Koma (20, 29, 36, 41, 64, 74, 75, 76, 78). LOTTE glaubte sogar, prognostische Schlüsse aus der Höhe des Brenztraubensäure-Spiegels ziehen zu können (43), andere Autoren fanden eine Parallelität von subjektivem Befinden Hepatitiskranker und dem Grad der Pyruvatvermehrung im Blut (29).

Dagegen fanden DAWSON und Mitarbeiter (9) bei 33 Patienten mit Leberzirrhose normale Brenztraubensäure-Werte, wohl aber wiesen 11 von 13 Patienten im hepatischen Koma eine Hyperpyruviämie auf. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten AMATUZIO und Mitarbeiter (2), die weder bei Virushepatitiden noch bei portalen Zirrhosen erhöhte Brenztraubensäure-Konzentrationen im Blut beobachteten, im hepatischen Koma jedoch ein Anstei-

gen der Brenztraubensäure registrierten.

Eine erhebliche Stoffwechselbelastung des weiblichen Organismus stellt die Schwangerschaft dar, bei der es gelegentlich zu Entgleisungen des Stoffwechsels kommt. Speziell die Leistungsfähigkeit der Leber kann unter solchen Bedingungen überfordert sein.

Die geringfügige Erhöhung der Brenztraubensäure im Blut während der normalen Schwangerschaft (16, 46) ist von FRIEDBERG und DIEMER auf die in der Gravidität bestehende Grundumsatzsteigerung zurückgeführt worden. Zum Teil übereinstimmend mit dem pathologischen Ausfall der Leberfunktionsproben wurden Pyruvatvermehrungen bei der Hyperemesis gravidarum gefunden (16, 36, 80). Auch für die Präeklampsien und Eklampsien sind Beobachtungen von Brenztraubensäure-Anhäufungen im Blut bekannt (16, 36, 46, 80), die von anderer Seite jedoch keine Bestätigung fanden (33).

Von mehreren Autoren ist darauf hingewiesen worden, daß die sehr hohen Brenztraubensäure-Konzentrationen während eklamptischer Anfälle die Folge vermehrter Muskeltätigkeit sind (16), denn bald nach dem Ende des akuten Anfallgeschehens sinkt der Brenztraubensäure-Blutspiegel wieder. Entsprechendes gilt für die in der Austreibungsperiode der Geburt (16, 33) und sofort post partum (80) gefundenen starken Pyruvatvermehrungen. Daß körperliche Arbeit einen Einfluß auf das Verhalten der Brenztraubensäure im Sinne einer Steigerung der Blutkonzentration dieser Säure hat, ist aus anderen Arbeiten bekannt (18, 26, 45). Ebenso sind Hyperpyruvämien bei Schizophrenen im Koma nach Elektroschock auf die Muskelkrämpfe und die starke motorische Unruhe bezogen worden (56).

Als weitere Ursache für die bei eklamptischen Anfällen beobachteten Brenztraubensäure-Erhöhrungen im Blut wurde der hypoxämische Zustand diskutiert (10), in den die Gravide während des Anfalles infolge verringerter Atmung kommt und der eine Begünstigung des Brenztraubensäure-Anstieges ist. Dafür

sprechen Untersuchungen, nach denen es unter Sauerstoffmangel in Höhen größer als 18.000 Fuß (18) und bei Hypoxämischen nach Glukosebelastung zu Brenztraubensäure-Steigerungen gegenüber Normalpersonen kommt (38) und Beobachtungen, die die Senkung erhöhter Brenztraubensäure-Werte durch Gabe von Sauerstoff ins Blut erwiesen (23). FRIEDEMANN und Mitarbeiter führten das Phänomen des Brenztraubensäure-Anstieges im Blut bei Sauerstoffmangel auf den Abfall der Oxydationsprozesse zurück, wodurch der Pyruvatmetabolismus mit dem Zuckerabbau nicht Schritt halten könne (18).

Brenztraubensäure-Werte im Bereiche der Norm, wie sie von AMATUZZIO und Mitarbeiter beim chronischen Lungenemphysem ermittelt wurden, würden nach Ansicht dieser Autoren gegen die Auffassung sprechen, daß die Hypoxie für eine Brenztraubensäure-Anhäufung im Blut verantwortlich ist (2).

In einer Reihe von Publikationen ist in den letzten Jahren von einer Hyperpyruviämie dekomensierter Kranker mit schweren Myokardschädigungen und Vitien berichtet worden (4, 28, 31, 36, 71). LASCH fand die höchsten Werte bei schwerster Rechtsdekompensation mit hochgradiger chronischer Stauungsleber und registrierte wie BENDA und Mitarbeiter (4) einen Abfall der erhöhten Brenztraubensäure synchron mit der klinischen Besserung unter der Therapie mit Herzglykosiden. Zu Pyruvatanhäufungen im Blut kam es auch bei Digitalisintoxikationen (4).

Die Brenztraubensäure-Steigerungen bei Herzkranken werden als Ausdruck der Hypoxie der Gewebe (4) und vor allem der myopatischen Stoffwechselstörung gesehen (28). Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß WOHL und Mitarbeiter (81) signifikant geringere Thiamin- und Cocarboxylasekonzentrationen im Herzmuskel und Lebergewebe von Herzkranken fanden. Im Tierversuch wird durch Digitalisgaben die Ökonomie des Herzstoffwechsels und an Herzmuskelschnitten die Brenztraubensäure-Oxydation verbessert (21).

Der Pyruvatstoffwechsel beim Diabetes mellitus war Gegenstand eingehender Untersuchungen des Arbeitskreises um MARKEES. Während ein experimentell erzeugter latenter Alloxan-diabetes beim Kaninchen keine Veränderungen des Brenztraubensäure-Blutspiegels gegenüber Normaltieren zeigte, wohl aber eine Verwertungsstörung für exogen zugeführte Brenztraubensäure, war beim Kaninchen im praekomatösen und koma-tösen Zustand eine eindeutige Hyperpyruviämie nachweisbar (44), die durch Cocarboxylase beeinflussbar war. Die Ergebnisse dieser Stoffwechselexperimente fanden ihre Bestätigung bei Untersuchungen diabeteskranker Menschen. Bei kompensierten Diabetikern ist der Brenztraubensäure-Spiegel normal (32, 45), während im diabetischen Praekoma und Koma zum Teil Pyruvatsteigerungen im Blut gefunden wurden (36, 45, 56). Es liegen aber auch Mitteilungen vor, nach denen Brenztraubensäure-Anhäufungen im Koma nicht vorkommen (48). Genaue Überprüfungen ergaben, daß es zu Beginn, in der ersten Phase der diabetischen Azidose, infolge des überstürzten Kohlenhydratabbaues zu einer Hyperpyruviämie kommt, während in der zweiten Phase, die durch den intensiven Abbau körpereigener Fette charakterisiert ist, sich Acetessigsäure, alpha-Oxybuttersäure und Aceton im Blut vorfinden, der Brenztraubensäure-Spiegel aber normal ist (48).

SMITH und Mitarbeiter (73) bestimmten, wenn sie die Diabeteskranken in "fettleibige" und "magere" ("obese" and "thin" group) unterteilten, signifikant höhere Brenztraubensäure-Werte bei den Fettleibigen als bei Normalpersonen. Nach Belastung mit Glukose stieg die Brenztraubensäure bei Normalpersonen und in der "obese" group im Blut an, während bei den "thin" diabetics ein Anstieg fehlte. Die Autoren schlossen daraus, daß adipöse Diabetiker gegenüber mageren die Glukose zur Fettsäuresynthese ohne Insulin nutzbar machen können.

In der Literatur finden sich ferner Mitteilungen über bei hoch fieberhaften Infektionskrankheiten, so bei Diphtherie, Typhus, Meningitis, Scharlach, auftretenden Hyperpyruviämien (30, 36), sowie über Brenztraubensäure-Vermehrungen im Blut

bei schweren Nierenerkrankungen (36, 75):

Unterschiedlich sind die Beobachtungen des Pyruvatstoffwechsels bei der Adipositas. Während einige Autoren über einen signifikant höheren Brenztraubensäure-Spiegel Adipöser gegenüber Normalpersonen im nüchternen Zustand und 2-3 Stunden nach einer leichten Mahlzeit berichteten (54, 58), wobei keine Beziehung zwischen dem Grad der Fettleibigkeit und der Brenztraubensäure-Vermehrung bestand, wurde von anderer Seite bei 21 Adipösen weder im Nüchternzustand noch nach Belastung mit Glukose eine signifikante Pyruvatsteigerung im Blut im Vergleich mit Normalpersonen gefunden (3).

Groß ist die Belastung des Organismus durch Narkosen und Operationen. Sie können zu azidotischer Stoffwechsellaage führen, an der Brenztraubensäure beteiligt zu sein scheint, denn bei Kranken mit Nausea und Erbrechen post operationem waren die Brenztraubensäure-Anhäufungen am ausgesprochensten (25, 46).

Häufiger als bei anderen finden sich nach Äthernarkosen Pyruvatvermehrungen, deren Grad von der Dauer der Narkose und der verbrauchten Äthermenge abhängen soll (24, 25). Auch die Periduralanästhesie (27) und die Endotrachealnarkosen führen zu einer Hyperpyruviämie, während bei der Lokalanästhesie und im Verlaufe von Narkosen in künstlicher Hypotonie durch Ganglienblocker eine Brenztraubensäure-Erhöhung vermißt wurde und nach Barbituratnarkosen kaum in Erscheinung trat (25).

Verhalten der Brenztraubensäure bei Bestrahlungen

Durch die Einwirkung von Röntgenstrahlen und die Strahlen radioaktiver Stoffe werden lebende Zellen geschädigt. Der Primärvorgang der biologischen Strahlenwirkung ist ein physikalischer, nämlich die Ionisation der getroffenen Atome und Moleküle innerhalb der Zellen. Am strahlensensibelsten sind Gewebe mit hoher Zellteilungsrate, so z.B. das hämatopoetische System, Embryonalgewebe und schnell wachsendes

Tumorgewebe.

Zu den Allgemeinschäden, die bei der therapeutischen Einwirkung ionisierender Strahlen auftreten, gehören die Erscheinungen des sog. Strahlenkaters: körperliches Unwohlsein, Nausea, Erbrechen und Diarrhöen.

Die ersten Studien über das Verhalten der Brenztraubensäure bei der Röntgenbestrahlung fußten auf der von PANNEWITZ bei röntgenbestrahlten Kaninchen beobachteten kurzen azidotischen Stoffwechsellage (46). Das Ergebnis dieser ersten Untersuchungen war die Feststellung eines kontinuierlichen Anstieges der Brenztraubensäure im Blut während mehrerer Bestrahlungssitzungen in 6 Fällen von Uterus-Karzinomen und eine damit parallel gehende Verschlechterung des subjektiven Befindens. Die Symptome des Strahlenkaters waren bei den Frauen mit der ausgeprägtesten Hyperpyruviämie am stärksten, woraus ein Zusammenhang zwischen der an der metabolischen Azidose beteiligten Brenztraubensäure und dem Röntgenkater abgeleitet wurde (46). In der gleichen Arbeit wurden in 4 Fällen von Kastration wegen myomatöser Uteri durch Röntgenstrahlen Brenztraubensäure-Steigerungen nur nach den anfänglichen zwei Sitzungen gefunden, während nach den weiteren Bestrahlungen keine wesentlich erhöhten Brenztraubensäure-Werte mehr registriert wurden. Vitamin b_1 -Gaben führten bei gleichzeitigem Absinken der Brenztraubensäure im Blut zu subjektiver Besserung.

Von einer Vermehrung der Pyruvatkonzentration im Serum bei der Therapie mit Röntgenstrahlen berichteten ebenfalls SCHÖN und Mitarbeiter (70). Bei 18 Fällen röntgenbestrahlter Patienten fanden sie Ansteigen der Brenztraubensäure nach 6-7 Bestrahlungssitzungen und einen weiteren Anstieg nach 8 Tagen. Bei 13 Patienten wurde der Nachweis der Senkung erhöhter Brenztraubensäure-Spiegel auf Hefeextrakt trotz fortgeführter Bestrahlung erbracht.

PENTII und Mitarbeiter (59) verfolgten das Verhalten der Brenztraubensäure während einer kombinierten Radium-Röntgen-

therapie bei Karzinompatienten. 3 Radiumbestrahlungen in wöchentlichem Abstand folgte eine 4-5-wöchige Röntgentherapie. Bei allen Patienten wurde ein mathematisch signifikanter Brenztraubensäure-Anstieg im Blut im Verlauf der Behandlung gefunden, wobei der Anstieg erst nach längerer Therapie nachweisbar war.

Italienische Autoren (7, 8) konnten bei der Überprüfung der Blut-Brenztraubensäure-Werte vor, während und nach der therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen Veränderungen der Säurekonzentration im Sinne eines Anstieges während der Strahlenbehandlung und eines Abfalles nach der Radiumentfernung, bzw. am Ende der Röntgensitzung feststellen. Die Brenztraubensäure-Werte waren nach 24 Stunden noch nicht bis zum Ausgangswert zurückgekehrt. Diese Beobachtungen wurden sowohl bei der Behandlung maligner als auch bei der benignen Genitaltumoren gemacht.

Daß Brenztraubensäure im Harn ausgeschieden wird, ist seit langem bekannt. So führte MAYER (51) 1912 bei Versuchen an Tieren nach subkutaner Applikation brenztraubensauren Natriums den Nachweis des Vorhandenseins der Brenztraubensäure im Urin.

Es liegen Arbeiten vor, nach denen es bei der Röntgentherapie Krebskranker zu vermehrter Brenztraubensäure-Ausscheidung im Urin kommt, die mit Zunahme des Strahleneffektes größer wird (10).

BRUCKMOOSER und KELLER (5) berichteten von Pyruvaterhöhungen im 24-Stundenurin bei der Bestrahlung nach der Stehfeldmethode, deren Nachteil eine große Mitschädigung gesunden Gewebes ist, während die Pendelbestrahlung, bei der die maximale Dosis den Tumor erreicht, eine Brenztraubensäure-Ausscheidung über die obere Grenze der Norm vermissen ließ.

Von anderer Seite sind Pyruvatanhäufungen im Blut als Folge medizinischer Strahlentherapie in Abrede gestellt worden. Frauen mit Uteruskarzinomen weisen nach den Studien KYANK's (34) wohl geringe, aber nicht signifikante Brenztraubensäure-

Erhöhungen bei der Radiumbestrahlung auf, Patientinnen nach 10-15-tägiger Röntgenbestrahlung jedoch zeigten keine Hyperpyruviämie.

KÄSER (27) fand nach 5-tägiger Röntgenbestrahlung von Genitalkarzinomen der Frau keine vermehrten Brenztraubensäure-Blutwerte, wenn die Patientinnen gleichzeitig mit lipotropen Substanzen, wie Cholin und Methionin, oder mit Cocarboxylase oder Vitamin B-Komplex behandelt wurden.

Fragestellung

Beim Studium der Literatur über den Brenztraubensäure-Stoffwechsel unter dem Einfluß von Röntgen- und Radiumbestrahlung stößt man auf eine Reihe von Unklarheiten und Widersprüchen. Die Ursache für diese Widersprüche ist darin zu suchen, daß alle bisherigen Untersuchungen weder von einem festen Zeitpunkt der Bestimmung nach der Bestrahlung noch von der Strahlendosis ausgingen.

Es stellt sich die Frage, wann es, wenn überhaupt, während einer Behandlung mit einer bestimmten Dosis ionisierender Strahlen zum maximalen Anstieg der Brenztraubensäure im Blut kommt und ob sich dieser bei Röntgen- und Radiumbestrahlung unterschiedlich verhält.

Eigene Untersuchungen

Methode und Material

Die Brenztraubensäure-Bestimmungen wurden mit der von MARKEES modifizierten Nachweismethode (47) nach FRIEDEMANN und HAUGEN (17) durchgeführt. Diesem Verfahren liegt das Prinzip zugrunde, daß die Brenztraubensäure in saurem Milieu mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin Hydrazon bildet, das mit einem organischen Lösungsmittel und Natriumkarbonat extrahiert und infolge Rotfärbung bei Alkalisierung kolorimetrisch bestimmt werden kann.

Der Fehler, der diese Methode wegen der Hydrazonbildung auch aus anderen Ketosäuren belastet, fällt nur bei größeren Acetessigsäure-Konzentrationen im Blut ins Gewicht. Durch 5 Minuten dauerndes Kochen des trichloressigsäuren Blutzentrifugats wird die Acetessigsäure vollständig zerstört (47). Untersuchungen über die Genauigkeit der Brenztraubensäure-Bestimmung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon haben ergeben, daß die auf diesem Prinzip beruhende Nachweismethode nach FRIEDEMANN und HAUGEN für die Routineuntersuchungen hinreichend genaue Ergebnisse erzielt und daß die bei direkter Kolorimetrie bestimmten Werte den mittels Papierchromatographie gefundenen entsprechen (49).

Arbeitsgang:

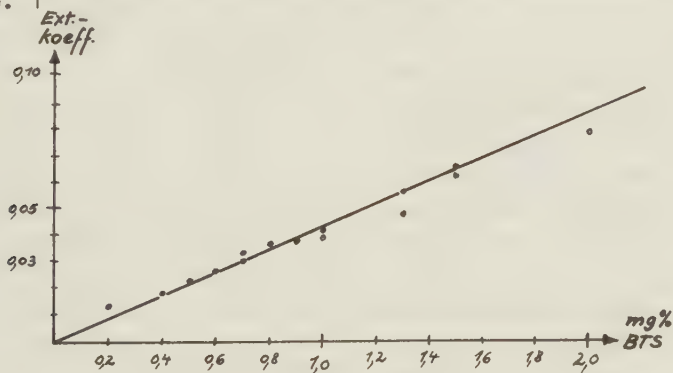
Aus der ungestauten Vene des sich in völliger Bettruhe befindenden Patienten werden 3-5 ml Blut entnommen, das sofort in ein vorbereitetes Glasröhrchen gegeben wird, in dem sich zur Ungerinnbarmachung ein Tropfen Liquemin befindet. Es werden Doppelbestimmungen durchgeführt, zu denen je 1 ml des ungeronnenen Vollblutes mit 5 ml 10%-iger Trichloressigsäure zwecks Enteiweißung versetzt und mit einem Glasstab gut durchmischt wird. Danach wird 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Das klare Zentrifugat kommt in einem Reagensglas für 5 Minuten in siedendes Wasser, nach Abkühlung werden 3 ml des Zentrifugats mit 1 ml einer 0,1%-igen

Dinitrophenylhydrazinlösung in einem kleinen Schütteltrichter für 5 Minuten zur Reaktion gebracht. Das Hydrazin wird vorher in 2n-Salzsäure gelöst. Nach Zugabe von 3 ml reinstem Toluol wird 1 Minute kräftig geschüttelt, die Phasentrennung abgewartet und die wässrige Phase verworfen. Dem Toluolextrakt werden 6 ml einer 10%-igen Natriumkarbonatlösung zugesetzt und nach 45 Sekunden dauerndem Schütteln und der Phasentrennung die wässrige Phase in ein Reagensglas filtriert. In einem 50 ml-Erlenmeyerkolben werden dann 3 ml des Filtrats mit 3 ml der 10%-igen Natriumkarbonatlösung verdünnt und zwecks Rotfärbung mit 5 ml 2n-Natronlauge versetzt. Nach 5 Minuten wird die Lösung im Elko II mit Filter S 47 E in der 2er-Küvette photometriert.

Die Brenztraubensäure-Werte werden an einer Eichkurve abgelesen, die vorher mit reinstem Natriumpyruvat angefertigt wird. Die Lösungen werden wie das Blut behandelt.

Eichkurve (hergestellt mit reinstem Natriumpyruvat)

Abb. 1



Material

Das Verhalten des Brenztraubensäure-Blutspiegels wurde nach Erstbestrahlungen mit Röntgen- und Radiumstrahlen bei Frauen

mit Uteruskarzinomen verschiedenen Grades und bei Operationsnachbestrahlungen studiert.

Alle Patientinnen, die sich verständlicherweise in unterschiedlicher physischer und psychischer Verfassung befanden, hielten wenigstens eine Stunde vor der Blutentnahme strengste Bettruhe ein.

Um den Zeitpunkt des größten Anstieges der Brenztraubensäure im Blut festzulegen, wurde die Säure unmittelbar oder frühestens einen Tag vor der Bestrahlung und 4, 8 und 24 Stunden nach Bestrahlungsbeginn bestimmt.

Ergebnisse

1. Brenztraubensäure-Blutspiegel bei Normalpersonen (Tab.I)

Zunächst wurde bei 10 stoffwechselgesunden Personen die Brenztraubensäure-Konzentration im Blut bestimmt.

Tab.I
BTS-Blutspiegel bei Normalpersonen

Nr.	Name	mg% BTS
1	Ei., G.	0,72
2	Veil., D.	0,73
3	Ga., D.	0,90
4	Ba., E.	0,85
5	Hal., H.	0,87
6	Spi., P.	0,81
7	Kl., U.	0,87
8	Fr., M.	0,67
9	Bö., S.	0,72
10	Do., M.	0,76
Durchschnitt		0,79
Streuungsbr.		0,67-0,9

Bei Schwankungen zwischen 0,67 und 0,9 mg% ergab sich ein Mittelwert von 0,79 mg%, der bei den weiteren Untersuchungen als Normalwert zugrunde gelegt wurde. Das Blut wurde auch bei diesen Personen nach vorheriger, wenigstens 1-stündlicher körperlicher Ruhe entnommen.

2. Brenztraubensäure-Blutspiegel bei röntgenbestrahlten Korpuskarzinomen (Tab.II)

Bei 12 Patientinnen mit einem Korpuskarzinom, die zum ersten Male und mit einer Dosis von 600 r aus 2 Feldern bestrahlt wurden, fand sich vor der Bestrahlung im Durchschnitt eine Brenztraubensäure-Konzentration von 0,85 mg% bei einer Streuung der Werte zwischen 0,59 und 1,13 mg%. Dieser Wert liegt also nur unwesentlich über dem Normalwert.

4 Stunden nach der Bestrahlung ließ sich in allen Fällen ein Anstieg der Brenztraubensäure nachweisen. Bei einer Streuung zwischen 0,79 und 1,19 mg% liegt der Mittelwert bei 1,04 mg%.

Tab.II

BTS-Blutspiegel Röntgenbestrahlung
unvorbehandelter Korpuskarzinome

Lfd. Nr.	Name	Strahlen- dosis	mg % BTS			
			vor Bestr.	Std. nach Bestrahlg.		
				4	8	24
1	Jo., F.	600 r	0,82	0,99	0,91	0,80
2	Fr., E.	600 r	0,59	0,79	0,80	0,62
3	Schl., O.	600 r	0,83	1,10	1,02	0,90
4	Do., F.	600 r	1,13	1,19	1,21	1,10
5	Re., K.	600 r	0,81	1,17	0,92	0,88
6	Ei., J.	600 r	0,76	0,79	0,90	0,83
7	Schn., A.	600 r	0,95	0,96	1,14	1,02
8	Po., E.	600 r	0,99	1,11	1,02	1,14
9	He., M.	600 r	0,85	1,10	1,17	1,06
10	Wa., K.	600 r	0,91	1,14	1,08	1,00
11	Os., E.	600 r	0,79	1,03	0,90	0,82
12	He., I.	600 r	0,85	1,08	0,87	0,80
Durchschnitt			0,85	1,04	0,99	0,91
Streuungsbreite			0,59- 1,13	0,79- 1,19	0,80- 1,21	0,62- 1,14

Nach weiteren 4 Stunden beträgt die Brenztraubensäure-Konzentration im Durchschnitt 0,99 mg% bei schwankenden Werten zwischen 0,80 und 1,21 mg%. 24 Stunden nach der Röntgenbestrahlung sinken die Brenztraubensäure-Werte auf 0,91 mg% im Mittel bei einer Streuung zwischen 0,62 und 1,14 mg%. Der maximale Brenztraubensäure-Anstieg im Blut liegt also zwischen der 4. und 8. Stunde nach der Bestrahlung, nach 24 Stunden ist der Brenztraubensäure-Spiegel wieder abgesunken, liegt aber noch über dem Wert vor der Bestrahlung.

3. Brenztraubensäure-Blutspiegel bei röntgenbestrahlten Kollumkarzinomen II. oder III. Grades (Tab.III)

Bei 12 Patientinnen mit einem Kollumkarzinom II. oder III. Grades, die 1 bis 3 Tage vor der Röntgen-Erstbestrahlung eine Radiumdosis von durchschnittlich 2000 mg el h erhalten hatten, betrug die Brenztraubensäure-Konzentration im Durchschnitt 1,01 mg% bei einer Schwankungsbreite 0,48 und 1,24 mg%.

4 Stunden nach der Röntgenbestrahlung mit 600 r findet sich bis auf Ausnahme des Falles 8 (Tab.III), bei dem die Brenztraubensäure-Konzentration vor der Bestrahlung höher liegt, ein konstanter Anstieg auf einen Durchschnittswert von 1,25 mg% bei einer Streuung zwischen 0,73 und 1,73 mg%. Nach weiteren 4 Stunden bewegen sich die Werte zwischen 0,82 und 1,50 mg%, der Mittelwert liegt mit 1,15 mg% bereits wieder tiefer als 4 Stunden nach der Strahleneinwirkung. Nach 24 Stunden ist der Brenztraubensäure-Spiegel im Blut noch gering höher als vor der Bestrahlung, er beträgt bei schwankenden Werten zwischen 0,67 und 1,46 mg% im Mittel 1,05 mg%.

Es wird also auch hier ein maximaler Anstieg der Blut-Brenztraubensäure zwischen der 4. und 8. Stunde nach der Bestrahlung mit 600 r und danach ein Absinken des Brenztraubensäure-Spiegels registriert, der nach 24 Stunden noch gering erhöht gegenüber vor der Bestrahlung gefunden wird.

Tab.III
BTS-Blutspiegel bei Röntgenbestrahlung von
Kollumkarzinomen II. oder III. Grades, die
1 bis 3 Tage zuvor mit Radium bestrahlt wurden

Lfd. Nr.	Name	Strahlen- dosis	mg % BTS			
			vor Bestr.	Stdn. nach Bestrahlg.		
				4	8	24
1	Gi., F.	600 r	1,06	1,40	1,17	1,07
2	Go., S.	600 r	1,40	1,45	1,50	1,46
3	He., H.	600 r	0,92	1,19	1,04	0,99
4	Fa., I.	600 r	0,59	0,72	0,91	0,67
5	Sche., K.	600 r	0,84	0,99	0,91	0,88
6	St., E.	600 r	1,01	1,73	1,29	1,11
7	Be., F.	600 r	0,48	1,00	0,82	0,67
8	Os., L.	600 r	1,24	1,09	1,17	1,16
9	Be., G.	600 r	1,14	1,56	1,44	1,20
10	Gu., A.	600 r	0,89	0,97	0,88	0,92
11	Ad., I.	600 r	1,06	1,40	1,17	1,07
12	Ku., L.	600 r	1,46	1,45	1,50	1,46
Durchschnitt			1,01	1,25	1,15	1,05
Streuungsbreite			0,48- 1,24	0,72- 1,73	0,82- 1,50	0,67- 1,46

Im Prinzip gleich, jedoch mit auffällig niedrigeren Brenztraubensäure-Konzentrationen, verläuft der Fall 4 (Tab.III), bei dem vor der Röntgenbestrahlung keine Radiumbestrahlung erfolgte.

4. Brenztraubensäure-Blutspiegel bei röntgenbestrahlten Portiokarzinomen I. Grades, die zuvor nach WERTHEIM operiert wurden (Tab.IV)

Der Brenztraubensäure-Blutspiegel bei 9 Patientinnen, die wegen eines Portiokarzinoms I. Grades 2 bis 3 Wochen vor der

ersten Röntgenbestrahlung nach WERTHEIM radikal operiert worden waren, schwankten die Brenztraubensäure-Werte unmittelbar vor der Bestrahlung zwischen 0,70 und 1,40 mg%, der Mittelwert beträgt 0,93 mg% und liegt somit höher als der Normalwert.

Auch bei diesen Patientinnen kommt es 4 Stunden nach der Bestrahlung mit 600 r zu einem, wenn auch geringen Anstieg der Brenztraubensäure im Blut im Mittel auf 1,00 mg% und zu einem nachfolgenden Absinken auf Mittelwerte von 0,99 mg% 8 Stunden und 0,97 mg% 24 Stunden nach Bestrahlungsbeginn. In den Fällen 5, 7 und 8 (Tab.IV) ist allerdings die Brenztraubensäure-Konzentration v o r der Röntgenbestrahlung höher als 4 Stunden danach, 24 Stunden nach der Bestrahlung zeigt sich jedoch ein deutliches Ansteigen.

Tab.IV

BTS-Blutspiegel bei Röntgennachbestrahlung von Portiokarzinomen I. Grades, die 2-3 Wochen zuvor nach WERTHEIM operiert worden waren

Lfd. Nr.	Name	Strahlen- dosis	mg % BTS			
			vor Bestr.	Stdn. nach Bestrahlg.		
				4	8	24
1	Bö., A.	600 r	0,72	0,89	0,89	0,75
2	Brü., B.	600 r	0,97	1,18	1,04	1,00
3	Gä., R.	600 r	0,83	1,21	1,17	1,11
4	Mü., G.	600 r	0,70	0,94		0,73
5	Pe., R.	600 r	1,40	1,17	1,12	1,23
6	Oeh., H.	600 r	0,88	0,89	0,90	0,88
7	Ma., E.	600 r	0,96	0,77	0,76	0,98
8	Sa., I.	600 r	1,01	0,78	1,03	1,29
9	Ste., H.	600 r	0,88	1,16	1,03	0,81
Durchschnitt			0,93	1,00	0,99	0,97
Streuungsbreite			0,70- 1,40	0,77- 1,21	0,76- 1,17	0,73- 1,29

Sehr gering ist der Anstieg der Brenztraubensäure bei 2 Patientinnen, die 14 Tage nach der Extirpation von Ovarialtumoren mit einer Dosis von 100 r bestrahlt wurden. (Tab.V)

Tab.V

BTS-Blutspiegel bei Röntgennachbestrahlung nach Extirpation von Ovarialtumoren

Lfd. Nr.	Name	Strahlen- dosis	mg % BTS			
			vor Bestr.	Std. nach Bestrahlg.		
				4	8	24
1	Jo., F.	100 r	0,62	0,75	0,75	0,75
2	Gru., M.	100 r	0,71	0,75	0,75	0,81
Durchschnitt Streuungsbreite			0,67 s.o.	0,75	0,75	0,78

5. Brenztraubensäure-Blutspiegel nach radiumbestrahlten Uteruskarzinomen (Tab.VI)

Bei 23 Patientinnen, die wegen eines Uteruskarzinoms erstmals mit Radium, in 4 Fällen mit Cobalt bestrahlt wurden, ist 24 Stunden nach der Bestrahlung die Brenztraubensäure-Konzentration im Blut gegenüber dem Wert vor der Bestrahlung erhöht. Unmittelbar vor der Radium- bzw. Cobalteinlage bewegen sich die Werte zwischen 0,37 mg% (diese geringe Konzentration stellt eine Ausnahme dar) und 1,24 mg%. Der Durchschnittswert liegt mit 0,86 mg% nur gering über dem von Normalpersonen.

24 Stunden nach Beginn der Bestrahlung beträgt die Brenztraubensäure-Konzentration bei einer Streuung der Werte zwischen 0,69 und 1,95 mg% im Mittel 1,06 mg%.

In 2 Fällen (Nr. 3 und 19, Tab.VI) ist der Brenztraubensäure-Spiegel vor der Bestrahlung gering höher als 24 Stunden

Tab.VI

BTS-Blutspiegel nach Radium- bzw. Cobalt(*)-
bestrahlung von Uteruskarzinomen

Lfd Nr.	Name	Strahlendosis (mg el h Rd, bzw. mg el h Rd Äqu.*)	mg% BTS V o r Bestr.	mg% BTS 24 Stdn. n a c h Bestr.
1	Wu., M.	2080	0,94	1,95
2	Kro., M.	2080	0,80	0,99
3	La., V.	*2463,3	0,99	0,85
4	Kre., E.	2040	0,91	0,92
5	Di., A.	1950	0,83	0,93
6	Le., A.	2000	0,99	0,98
7	Rü., S.	2080	0,89	1,12
8	Sche., L.	*2463,3	0,92	1,63
9	Ve., A.	2100	1,24	1,32
10	Ka., K.	1995	0,95	1,09
11	Hei., E.	2080	0,63	0,72
12	Kr., E.	1950	1,16	1,18
13	Schm., W.	2100	0,87	0,89
14	Rü., S.	2080	0,93	1,14
15	Schü., S.	2080	0,84	1,47
16	He., A.	2100	0,53	0,72
17	Ha., E.	*2020,26	0,83	0,89
18	Sp., Ch.	*2020,26	0,37	0,69
19	Schr., H.	1950	0,86	0,80
20	Kau., K.	1950	0,95	1,04
21	St., E.	2080	0,72	1,13
22	Ni., P.	840	0,81	0,91
23	Die., A.	2100	0,90	0,91
Durchschnitt Streuungsbreite			0,86 0,37- 1,24	1,06 0,69- 1,95

nach der Radiumeinlage, in 3 weiteren Fällen (Nr. 4, 6 und 23, Tab.VI) wird ein Brenztraubensäure-Anstieg unter der Bestrahlung vermißt.

Diskussion

Bei stoffwechselgesunden Normalpersonen wurden in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (17, 22, 42, 45, 74, 77) Brenztraubensäure-Konzentrationen im Blut zwischen 0,67 und 0,90 mg%, im Mittel von 0,79 mg% gefunden.

Um den Brenztraubensäure-Stoffwechsel unter dem Einfluß ionisierender Strahlen auf den kranken Organismus zu studieren, wurden bewußt nur erst bestrahlte Patientinnen untersucht, um von vornherein Fehler durch eventuelle Stoffwechseleränderungen infolge vorangegangener Bestrahlungen zu vermeiden.

Frauen mit unvorbehandelten Korpuskarzinomen haben nach unseren Untersuchungen mit 0,85 mg% einen nur mäßig höheren Brenztraubensäure-Blutspiegel als Normalpersonen mit 0,79mg%.

Am naheliegendsten ist der Schluß, diese Vermehrung der Brenztraubensäure im Blut mit den veränderten Stoffwechselabläufen des Tumorgewebes in Beziehung zu bringen, wobei, wie TSIRIMBAS und Mitarbeiter (77) annehmen, die vermehrt im Tumorgewebe anfallenden Intermediärprodukte, unter ihnen die Brenztraubensäure, ins Blut übertreten könnten.

Nach der Röntgenbestrahlung dieser Frauen mit einer Dosis von 600 r kommt es zu einer Brenztraubensäure-Vermehrung im Blut im Durchschnitt um 0,19 mg%, die unseren Untersuchungen nach ihr Maximum zwischen der 4. und 8. Stunde nach dem Bestrahlungsbeginn hat. Es folgt innerhalb der nächsten 24 Stunden ein Abfall der Brenztraubensäure-Konzentrationen, die nach 24 Stunden noch durchschnittlich um 0,06 mg% höher als die Ausgangswerte vor der Bestrahlung liegen.

Prinzipiell gleich ist das Verhalten der Brenztraubensäure-

Blutspiegel nach Röntgenbestrahlung mit der gleichen Dosis von 600 r bei Patientinnen mit einem Kollumkarzinom II. bzw. III. Grades. Es liegen lediglich alle Mittelwerte um ungefähr 20 % über den beim röntgenbestrahlten Korpuskarzinom gefundenen, mit Ausnahme des Falles 4 (Tab.III), bei dem die Brenztraubensäure-Werte auffällig niedriger sind. Der Grund dafür ist offenbar die 1 bis 3 Tage vorher erfolgte Radiumbestrahlung, die im Fall 4 (Tab.III) fehlte.

Bei radiumbestrahlten Patientinnen finden sich nach unseren Untersuchungen nämlich Brenztraubensäure-Erhöhen von im Mittel 0,86 mg% vor der Bestrahlung bis auf durchschnittlich 1,06 mg% 24 Stunden nach der Radiumeinlage. Auch hier liegen bei den verschiedensten unvorbehandelten Genitalkarzinomen die Blut-Brenztraubensäure-Werte mit 0,86 mg% gering höher als die gesunder Normalpersonen.

Es fällt auf, daß 24 Stunden nach Beginn der Radiumbestrahlung die Brenztraubensäure-Spiegel um durchschnittlich 0,20 mg% über dem Ausgangswert vor der Bestrahlung liegen, während sie beim röntgenbestrahlten Korpuskarzinom im Mittel nur 0,06 mg% und beim röntgenbestrahlten Kollumkarzinom sowie bei der Röntgennachbestrahlung nach WERTHEIM'scher Radikaloperation nur 0,04 mg% höher sind als der Ausgangswert vor der Bestrahlung. Dieses Phänomen möchten wir damit erklären, daß die Radiumbestrahlung mit einer Dauer zwischen 10 und 20 Stunden zeitlich länger wirkt als die Röntgenbestrahlung, bei der die schädigenden Strahlen nur etwa 15 Minuten auf den Organismus einwirken und der maximale Brenztraubensäure-Anstieg daher früher in Erscheinung tritt.

Die nach der Radiumbestrahlung bereits vermehrte Brenztraubensäure-Konzentration im Blut erfährt durch die Röntgenbestrahlung einen weiteren Anstieg.

Verfolgt man den Verlauf der Brenztraubensäure-Blutspiegel nach der Einwirkung ionisierender Strahlen in einer Kurve, so zeigt sich, daß die Kurve röntgenbestrahlter Patientinnen mit Portiokarzinomen I. Grades, die zuvor operiert wurden,

flacher verläuft als die Kurven röntgenbestrahlter Korpus- und Kollumkarzinome. Den verhältnismäßig hohen Ausgangswert von 0,93 mg% im Durchschnitt möchten wir, wie andere Autoren (24, 25, 46), mit dem 2 bis 3 Wochen vorausgegangenen Operationstrauma in Verbindung sehen. Warum es hier bei einer Dosis von ebenfalls 600 r zu dem nur geringfügigen Brenztraubensäure-Anstieg nach der Bestrahlung kommt, muß unbeantwortet bleiben.

Ebenfalls sehr klein ist der Brenztraubensäure-Anstieg bei 2 Fällen von Röntgenbestrahlung mit Dosen von nur 100 r. Der maximale Anstieg besteht nach 24 Stunden und beträgt im Mittel 0,12 mg%. Die geringe Anzahl der Fälle berechtigt jedoch nicht zu dem Schluß, den um rund 40 % niedriger liegenden Brenztraubensäure-Zuwachs im Verhältnis zu den mit 600 r bestrahlten Patientinnen auf die kleinere Strahlendosis zurückzuführen. Die Abhängigkeit der Höhe des Brenztraubensäure-Anstieges im Blut von der Strahlendosis kann nur vermutet werden.

Einen Zusammenhang zwischen der Größe der Blut-Brenztraubensäure-Konzentrationen und den Symptomen des Strahlenkaters konnten wir nicht feststellen.

Das vermehrte Auftreten von Brenztraubensäure im Blut nach der Einwirkung ionisierender Strahlen auf den kranken weiblichen Organismus ist als eine biologische Strahlenreaktion, und zwar als eine Schädigung sowohl kranken als auch gesunden Gewebes aufzufassen. Es ist bekannt, daß, abhängig von der Körperregion, schon geringe Röntgendosen zu Funktionsstörungen des Organismus führen können, die sich als sog. Strahlenkater äußern (69).

Alle Erklärungen des Brenztraubensäure-Anstieges sind bis heute nur hypothetisch.

Totalbestrahlungen tierischer Organismen mit Röntgenstrahlen, die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Gewebeschnitte und isolierte Mitochondrien führen zu strukturellen Veränderungen von Zellen, Abnahme der Gewebeatmung und Fermentaktivitäts_

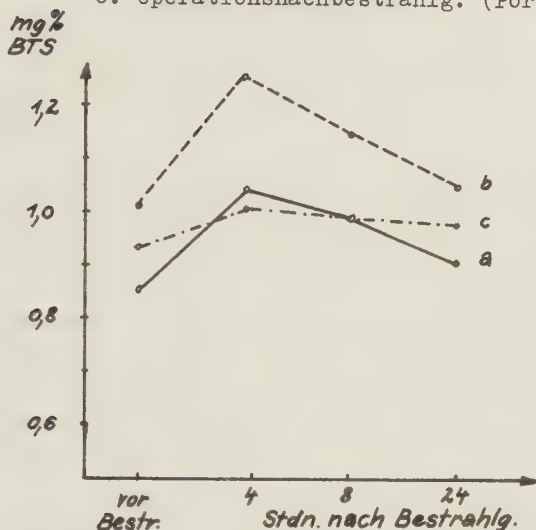
Abb. 2

BTS-Blutspiegel nach Röntgenbestrahlung. (600 r)

a. Korpuskarzinome

b. Kollumkarzinome (radium-vorbestrahlt)

c. Operationsnachbestrahlung. (Portiokarzinome)



hemmungen (1, 19, 57, 66). Bei der Umsetzung der im intermediären Stoffwechsel auftretenden Brenztraubensäure ist eine Vielzahl von Enzymen notwendig, die u.a. Vitamine der B-Gruppe, Pantothensäure, Biotin und alpha-Liponsäure enthalten, bei deren Mangel es zur Verlangsamung der Pyruvatoxydation kommt (12, 35, 37, 53, 62, 65). Vitamine der B-Gruppe und Cocarboxylase in Lösungen werden unter der Einwirkung ionisierender Strahlen abgebaut (11, 50).

Wir glauben, daß der Brenztraubensäure-Anstieg im Blut bei der Röntgen- und Radiumbestrahlung die Folge von Enzymschädigungen im Sinne einer Zerstörung von Fermenten oder Cofermenten oder im Sinne der von MARKEES (45) angenommenen Phosphorylierungsstörungen ist. Dadurch käme es zu verlangsamer Pyruvatumsetzung und zu einem Rückstau im Blut.

Zusammenfassung

1. Die Brenztraubensäure ist ein wichtiges Zwischenprodukt des Intermediärstoffwechsels, das bei einer Reihe von Erkrankungen gehäuft im Blut auftritt.
2. Bei stoffwechselgesunden Normalpersonen ist die Brenztraubensäure in einer Konzentration von durchschnittlich 0,79 mg% im Blut enthalten.
3. Bei Frauen mit unvorbehandelten Genitalkarzinomen ist die Brenztraubensäure mit durchschnittlich 0,85 mg% im Blut geringgradig höher konzentriert als bei Normalpersonen.
4. Die Röntgenbestrahlung von Patientinnen mit Korpus- und Kollumkarzinomen führt zu einem Anstieg der Brenztraubensäure mit einem Maximum zwischen der 4. und 8. Stunde nach der Bestrahlung. Dem folgt ein Absinken der Brenztraubensäure, die 24 Stunden nach Bestrahlungsbeginn noch gering erhöht gegenüber vor der Bestrahlung ist.
5. 24 Stunden nach Radiumbestrahlung von Genitalkarzinomen ist der Brenztraubensäure-Zuwachs deutlich größer als nach Röntgenbestrahlung von Uteruskarzinomen in der gleichen Zeit.
6. Die Abhängigkeit der Größe des Brenztraubensäure-Anstieges von der Strahlendosis wird vermutet.
7. Ein Zusammenhang der Symptome des Strahlenkaters mit der Höhe des Brenztraubensäure-Spiegels im Blut wurde nicht festgestellt.
8. Als Ursache des Brenztraubensäure-Anstieges nach Einwirkung ionisierender Strahlen auf den Organismus wird eine Schädigung von Enzymen diskutiert, die zur Störung des Brenztraubensäure-Stoffwechsels führt.

Schrifttumsverzeichnis

1. ADLER, K.

Die Beeinflussung des Gewebestoffwechsels durch Röntgen- und Radiumbestrahlung.
Strahlenther. 34, 587 (1929)

2. AMATUZIO, D.S. and S. NESBIT

A study of pyruvic acid in the blood and spinal fluid of patients with liver disease with and without hepatic coma.
Journ. Clin. Invest. 29, 1486 (1950)

3. ARENDT, E.C. and C.J. PATTEE

Blood pyruvate and lactate curves in obese and normal subjects after ingestion of glucose.
Journ. Clin. Endocrin. 16, 375 (1956)

4. BENDA, L., D. DONEFF und K. MOSER

Der Einfluß von Cocarboxylase auf die Brenztraubensäure im Blut bei cardialer Dekompensation und Digitalisintoxikation.
Zschr. Kreisl.-Forsch. 47, 237 (1958)

5. BRUCKMOOSER, M. und L. KELLER

Die Brenztraubensäure-Ausscheidung in Abhängigkeit von der verabfolgten Raumdosis und der Dosisverteilung bei Stehfeld- und Pendelbestrahlung.
Strahlenther. 98, 404 (1955)

6. BUEDING, E., H. WORTIS and M. STERN

Pathological variations in blood and spinal fluid pyruvic acid.
Journ. Clin. Invest. 21, 85 (1942)

7. CARENZA, L. e G. ATLANTÉ

Alcuni stati iperpiruvicemici in ginecologia e loro trattamento con cocarbossilasi.
Clin. Ostetr. e Ginec. 57 (1955)

8. CIASCA, G.

Iperpiruvicemia e radiumterapia.
Min. Ginec. 7, 262 (1955)

9. DAWSON, A.M., J.de GROOTE, W.S. ROSENTHAL and S. SHERLOCK

Blood pyruvic acid and Alpha-Ketoglutaric acid levels in liver disease and hepatic coma.
The Lancet Feb.23, 392 (1957)

10. DOBROVOLSKAJA-ZAVADSKAJA, N. et L. MACCHI
Sur le "Pyruvisme" en Cours de Roentgentherapie.
Ref. Zentralbl. Rad. 40, 302 (1953)
11. EBERT, M. and A.J. SWALLOW
The action of x-rays on cocarboxylase.
Rad. Res. 7, 229 (1957)
12. EISFELD, G., H. JULICH und E. MAMPEL
Veränderungen des Brenztraubensäurespiegels im Blut unter der Wirkung von alpha-Liponsäure.
Ärztl. Forsch. 12; 10, 1/490 (1958)
13. EULER, H.V., I. SÄGBERG und B.v. EULER
Einfluß von Hormonpräparaten auf den Brenztraubensäure-Gehalt des Blutes und die Geschwulstentwicklung bei sarkotragenden Ratten.
Hoppe Seyler's Zschr. Phys. Chem. 270, 125 (1941)
14. FISCHER, G.L.
Thioctic acid content and pyruvate oxydation in ethioninedamaged rat livers.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 90, 153 (1955)
15. FLASCHENTRÄGER, B. und E. LEHNARTZ
Physiologische Chemie. (Lehr- und Handbuch), Springer-V. Bln., Göttingen, Heidelb. 1954-57
16. FRIEDBERG, V. und K. DIEMER
Untersuchungen der Brenztraubensäure in der Schwangerschaft.
Gynaec. 138, 413 (1954)
17. FRIEDEMANN, Th.E. and G.E. HAUGEN
The Determination of Keto acids in Blood and Urine.
Journ. Biol. Chem. 147, 415 (1943)
18. FRIEDEMANN, Th.E., G.E. HAUGEN and T.C. KMIECIAK
The level of pyruvic and lactic acids, and the lactic-pyruvic ratio in the blood of human subjects. The effect of food, light muscular activity, and anoxia at high altitude.
Journ. Biol. Chem. 157, 637 (1945)
19. FRITZ-NIGGLI, H.
Schutzwirkung gegen die Enzym-schädigungen bestrahlter Mitochondrien durch chemische Substanzen.
Fortschr. Röntgenstr. 86, 477 (1957)

20. GEY, K.F.

Über das quantitative Vorkommen von alpha-Ketoglutar säure im Blut bei verschiedenen pathologischen Zuständen im Vergleich mit anderen alpha-Ketosäuren und der Citronensäure.

Zschr. Phys. Chem. 294, 128 (1953)

21. HAUSCHILD, F.

Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. (Lehrbuch) Leipzig 1956

22. HENLEY, K.S., H.S. WIGGINS and H.M. POLLARD

The determination of pyruvate in plasma.

Journ. Labor a. Clin. Med. 47, 978 (1956)

23. HÖTZL, H.A.

Die Wirkung haematogener Oxydationstherapie auf den Brenztraubensäurespiegel im Blut.

Ärztl. Wschr. 14; 38, 735 (1959)

24. HÜGIN, W.

Beitrag zur Therapie der narkosebedingten Säureanhäufung. Der Anaesthetist 2, 193 (1953)

25. HUTSCHENREUTER, K.

Zur metabolischen Azidose bei Operationen und Anaesthesien.

Bull. Soc. int. Chir. 20, 160 (1961)

26. JULICH, H. und G. EISFELD

Der Einfluß von körperlicher Arbeit auf das Verhalten von Milchsäure, Brenztraubensäure und Citronensäure im Blut.

Zschr. klin. Med. 156, 222 (1960)

27. KÄSER, O.

Über die Hyperpyruviaemie in Geburtshilfe und Gynäkologie.

Zschr. Geburtsh. u. Gyn. 139, 47 (1953)

28. KANTHER, R.

Die kardiogene Hyperpyruviämie als Ausdruck der Myocardstoffwechselstörung und ihre medikamentöse Behandlung.

Münch. Med. Wschr. 104; 1, 40-45 (1962)

29. KIPPING, H.

Zum Brenztraubensäure-Stoffwechsel.

Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 162 (1957)

30. KIPPING, H. und Th. SCHACKOW

Brenztraubensäure und Scharlach.

Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 459 (1952)

31. KLEEBERG, J. and S. GITELSON
A study of the blood pyruvic acid level in patients with congestive heart failure.
Journ. Clin. Pathol. 7, 116 (1954)
32. KLEIN, D.
The effect of administration of glucose and insulin on blood pyruvate and lactate in diabetes mellitus.
Journ. Biol. Chem. 145, 35 (1942)
33. KYANK, H.
Enzymatische Brenztraubensäurebestimmungen im Blut normaler Schwangerer und Toxikosen vor und nach Kohlenhydratbelastung sowie im Nabelschnurblut.
Zbl. Gyn. 80, 251 (1958)
34. KYANK, H. und J. DIETZSCH
Enzymatische Blut-Brenztraubensäure-Bestimmungen bei Frauen mit Uteruscarcinom vor und während der Bestrahlung.
Arch. Geschwulstforsch. 15, 47 (1959)
35. LARDY, H.A. and R. PEANASKY
Metabolic functions of biotin.
Physiol. Rev. 33, 560 (1953)
36. LASCH, F.
Brenztraubensäure und Cocarboxylase.
Dtsch. Med. Wschr. 78, 975 (1953)
37. LECOQ, R.
Action comparée de l'acide thioctique (ou lipoïque) et du glutathion sur la réserve alcaline plasmatique du lapin et sur l'intoxication pyruvique expérimentale.
C.R.Acad. Sci. (Paris) 247, 1257 (1958)
38. LEIPERT, Th. und E. KELLERSMANN
Der Kohlenhydratstoffwechsel in der Hypoxie.
Zschr. Physiol. Chem. 276, 214 (1942)
39. LEUTHARDT, F.
Lehrbuch der Physiologischen Chemie. Walter de Gruyter & Co-Verlag, Bln. 1961 (14. Auflage)
40. LEUTHARDT, F. et J. MAURON
L'oxydation du pyruvate dans des suspensions de mitochondries hépatiques.
Helvet. Physiol. Act. 8, 386 (1950)

41. LOTTE, J.L.

Recherches sur l'acide pyruvique sanguin. La pyruvicémie des hépatiques.

Thèse. Paris 1948, Imprim. R. Foulon

42. LU, G.D.

Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B₁-deficient states.

Biochem. Journ. 33, 774 (1939)

43. MARKEES, S. und A. MENCZER

Experimentelle Studien zum Azidoseproblem.

Schweiz. Med. Wschr. 77, 31 (1947)

44. MARKEES, S.

Über die Regulation der Brenztraubensäure.

Zschr. Klin. Med. 145, 354 (1949)

45. MARKEES, S. und F.W. MEYER

Die Therapie des Coma diabeticum mit Cocarboxylase.

Schweiz. Med. Wschr. 79, 931 (1949)

46. MARKEES, S., O. KÄSER und R. LANZ

Der Brenztraubensäure-Stoffwechsel in der normalen und pathologischen Schwangerschaft, bei Narkose und Röntgenbestrahlung.

Schweiz. Med. Wschr. 80, 1079 (1950)

47. MARKEES, S.

Ausschaltung des Acetessigsäurefehlers bei der Brenztraubensäure-Bestimmung.

Experient. 7, 314 (1951)

48. MARKEES, S.

Zur Wirkungsweise der Cocarboxylase bei der diabetischen Acidose.

Schweiz. Med. Wschr. 82, 50, 1290 (1952)

49. MARKEES, S.

Über die Genauigkeit der Brenztraubensäure-Bestimmung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Experient. 11, 205 (1955)

50. MAURER, H.J. und D. Dittmeyer

Zur Wirkung ionisierender Strahlen auf Vitamine der B-Gruppe.

Fortschr. Röntgenstr. (Beiheft) 86, 28 (1957)

51. MAYER, P.

Über die Brenztraubensäure-Glucosurie und über das Verhalten der Brenztraubensäure im Tierkörper.

Biochem. Zschr. 40, 441 (1912)

52. NITZESCU, I. und ANGELESCU, C.
Verfahren zur Hervorrufung von polyneuritis-ähnlichen, experimentellen (Avitaminose B₁)-Kramp fzuständen durch intrazerebrale Einspritzungen von Milch- oder Brenztraubensäure.
Zschr. Vitaminforsch. 12, 82 (1942)
53. NOVELLI, G.D.
Metabolich functions of pantothenic acid.
Physiol. Rev. 33, 525 (1953)
54. NYFOS, L. and SKOUBY, A.P.
Blood Pyruvic Acid in Obesity.
Acta med. scand. 156, 403 (1957)
55. OBERDISSE, K.
Der Brenztraubensäure-Gehalt des Blutes nach Zufuhr von Aminosäuren.
Klin. Wschr. 24/25, 872 (1947)
56. PAPAYANNOPOULOS, G. und K. VASIBUNIS
Beitrag zur Kenntnis der Brenztraubensäure- und Milchsäurestoffwechsel bei gewissen pathologischen Prozessen.
Dtsch. Med. Wschr. 78, 840 (1953)
57. PAULY, H. und RAJEWSKY, B.
Die Beeinflussung der Gewebeatmung durch Röntgenstrahlen.
Strahlenther. 99, 383 (1956)
58. PENNINGTON, A.W.
Pyruvic acid metabolism in obesity.
Amer. Journ. Digest. Dis. 22, 33 (1955)
59. PENTTI, A., P.A. JÄRVINEN and O. WIDHOLM
Blood Pyruvic Acid Concentration in Carcinoma during Radiotherapy.
Ann. Med. Int. Fenn. 48; Suppl. 28, 81 (1959)
60. PETERS, R.A.
Vitamin B₁ and the pyruvate oxidase in pigeons brain.
Biochem. Journ. 30, 2206 (1936)
61. PETERS, R.A.
The biochemical lesion in Vitamin B₁ deficiency. Application of modern biochemical analysis in its diagnosis.
The Lancet I, 1161, (1936)
62. PILGRIM, F.J., A.E. AXELROD and C.A. ELVEHJEM
The metabolism of pyruvate by liver from pantothenic acid- and biotin-deficient rats.
Journ. Biol. Chem. 145, 237 (1942)

63. PLATT, B.S. and G.D. LU
Studies on the metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B₁-deficient states.
Biochem. Journ. 33, 1525 (1939)
64. REDETZKI, H., H. BLOEDORN und H.W. BANSI
Einfluß der Thioctinsäure auf den Brenztraubensäure- und alpha-Ketoglutarensäure-Blutspiegel bei Leberkranken.
Klin. Wschr. 34, 845 (1956)
65. SARMA, P.S., P.S. MENEON and P.S. VENKATACHALAM
Acetylation in the Laboratory Diagnosis of "Burning Feet Syndrome" (Pantothenic Acid deficiency).
Curr. Science 18, 367 (1949)
66. SCHERER, E.
Morphologische und fermenthistochemische Studien zur Strahlenwirkung auf den Organismus.
Strahlenther. 99, 230 (1956)
67. SCHMIDT, H.W.
Über den Brenztraubensäuregehalt des Blutes bei Krebskranken.
Zschr. Krebsforsch. 51, 349 (1941)
68. SCHMIDT, H.W.
Untersuchungen über den Brenztraubensäuregehalt in Blut und Tumor bei Ascitescarcinommäusen.
Zschr. Krebsforsch. 54, 170 (1943)
69. SCHOEN, H.
Schäden durch elektromagnetische Schwingungen.
Klinik d. Gegenwart, Bd. III, München-Bln. (1956)
70. SCHÖN, H., F.C. SITZMANN und G. BARTH
Das Verhalten der Brenztraubensäure, l(+)-Milchsäure und alpha-Ketoglutarensäure im Serum bei der therapeutischen Anwendung von Röntgenstrahlen.
Strahlenther. 105, 585 (1958)
71. SCHREIER, K. und R. DANKWART
Über den Brenztraubensäuregehalt des Blutes während der ersten Lebensstunden.
Klin. Wschr. 23, 13/14, 263 (1951)
72. SHINDO, T.
Die bisulfitbindende Substanz im Menschenblute bei Beri-beri.
Hoppe-Seyler's Zschr. Phys. Chem. 247, III, (1937)

73. SMITH, M.J.H. and K.W. TAYLOR
Blood pyruvate and alpha-ketoglutarate in normal and diabetic subjects.
Brit. Med. Journ. 5000 Nov. 3, 1035 (1956)
74. STROHMEYER, G., G.A. MARTINI und V. KLINGMÜLLER
Veränderungen von alpha-Ketoglutarate, Brenztraubensäure und DPN bei chronischen Leberkranken.
Klin. Wschr. 35, 385 (1957)
75. THÖLEN, H. und F. BIGLER
Pathogenetische Beziehungen zwischen urämischem und diabetischem Koma.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1188 (1962)
76. THÖLEN, H., F. BIGLER, A. HEUSLER und H. STAUB
Therapie des Leberkomas mit Coenzym A, alpha-Liponsäure und Diphosphopyridinnukleotid.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 2488 (1962)
77. TSIRIMBAS, A. und W. STICH
Über die Brenztraubensäure im Blut und Serum bei malignen Tumoren des Menschen.
Klin. Wschr. 38, 1196 (1960)
78. VALLE ZÁRATE, V.C.
Acción de la tiamina sobre la piruviemia de hepatópatas y cardiópatas.
Revist. Clin. Espan. 73, 4, 265 (1959)
79. WARBURG, O.
Über den Stoffwechsel der Tumoren.
Arbeiten aus dem Kaiser-Wilh.-Inst. für Biol., Bln.-Dahlem Bln. (1926)
80. WIDHOLM, O. und P.A. JÄRVINEN
Über den Brenztraubensäuregehalt im Blut bei Toxämie und Hyperemesis gravidarum, sowie die Einwirkung von Cocarboxylase.
Ann. Med. Exp. Fenn. 36; 3, 292 (1958)
81. WOHL, G.M., M. BRODY, Ch.S. SHUMAN, R. TURNER a. J. BRODY
Thiamine and Cocarboxylase Concentration in Heart, Liver and Kidney of Patients with Heart Failure.
Journ. Clin. Invest. 33, 1580 (1954)

Lebenslauf

Am 9. Oktober 1937 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Gerhard Gallwitz und seiner Ehefrau Maria, geb. Deitinghoff, in Frankfurt an der Oder geboren.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich die Grundschule und von 1951 bis 1955 die Oberschule in meiner Heimatstadt, an der ich im Juni 1955 die Reifeprüfung bestand.

Im September 1955 immatrikulierte ich an der Ernst Moritz Arndt-Universität zu Greifswald für das Studienfach Humanmedizin. Nach 2 Semestern, im Oktober 1956, setzte ich mein Studium an der Karl Marx-Universität zu Leipzig und nach weiteren 6 Semestern, im Oktober 1959, an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main fort. Vor dem Ausschluß für ärztliche Prüfung in Frankfurt am Main bestand ich am 1. März 1962 das Staatsexamen.

Vom Mai 1962 an war ich für ein Jahr als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus in Fritzlar/Bez. Kassel tätig. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universität Hamburg.

Meine akademischen Lehrer waren: Herr Prof.Dr. Hauschild (Pharmakol.), Prof.Dr. Bauereisen (Physiol.), Prof.Dr. Zutt (Psychiatr.), Prof.Dr. Nöcker (Inn.Med.), Prof.Dr. Strack (Physiol.Chem.), Prof.Dr. Uebermuth (Chir.), Prof.Dr. Holtz (Pharmakol.), Prof.Dr. de Rudder⁺(Pädiatr.), Prof.Dr. Bredt (Pathol.), Prof.Dr. Sandritter (Pathol.), Prof.Dr. Wegner (Anatom.), Prof.Dr. Schultz (Inn.Med.), Prof.Dr. Wiethold (Gerichtl.Med.), Prof.Dr. Aresin (Gynäkol.u.Geburtsh.), Prof.Dr. Wildführ (Hyg.u.Bakteriol.), Prof.Dr. Alverdes⁺ (Anatom.)

Frankfurt am Main, 28.8.1963



Herrn Prof.Dr. L. Heller danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die ständigen Beratungen bei der Durchführung der Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Das Verhalten der Brenztraubensäure im Blut unter der Röntgen- und Radiumbestrahlung weiblicher Genitalkarzinome" in der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof.Dr. Heller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 28.8.1963

Peter Jehnig

